

胰島素增敏劑—— thiazolidinediones

蕭淑華 游 新* 吳達仁*

國立成功大學醫學院附設醫院
藥劑部 *內科部內分泌新陳代謝科

摘 要

第 2 型糖尿病以胰島功能不足和周邊組織對胰島素抗性為病態生理特徵。藥物治療方面三十幾年來以磺胺尿素劑 (sulfonyleurea) 與雙胍類 (biguanide) 為傳統治療。近年來繼 α - 配糖酵素抑制劑 (α -glucosidase inhibitors) 發展之後，被稱為胰島素增敏劑 (insulin sensitizer) 之 thiazolidinediones 類口服抗高血糖劑也迅速被發展出來。Thiazolidinediones 主要是作用在胰島素主要的標的器官；即肝臟、骨骼肌與脂肪組織。在分子級作用機制上，作用在所謂 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) 的細胞核內接受器結合。此類藥物也堪稱屬 PPAR 相關的藥物治療學全新領域之指標藥物。Thiazolidinediones (或稱 glitazones) 族員包括：troglitazone、rosiglitazone 與 pioglitazone。在相當的治療劑量下，三者均可比安慰劑組發揮下降 HbA1c 達 1% 以上的療效。Thiazolidinediones 治療第 2 型糖尿病幾週後，不僅血糖得以降低，血中游離脂肪酸與三酸甘油酯也會下降；而血中高密度脂蛋白膽固醇則會增加。這類藥物對其他動脈硬化的諸多危險因素也有改善效果。藥物的副作用中最常被提及是水腫，其他有上呼吸道感染、頭痛、肌肉疼痛、和水腫等。肝毒性是最被大家關心的，截至目前之臨床觀察顯示 rosiglitazone 與 pioglitazone 是安全的。英國前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 顯示第 2 型糖尿病患者，強化血糖控制可以減少糖尿病併發症的發生。然而要有效地控制血糖，多種藥物治療是必經的途徑。Glitazones 單一藥物治療是被確定的。與他類抗高血糖藥間的並用，也沒有重要的藥物間交互引起之不良反應。倒是適當地並用，可互取所長；進而改善血糖控制。然而 glitazones 類藥物是否比其他藥物更能兼改善第 2 型糖尿病患之大血管病變與微細血管病變之罹患率與死亡率，則有待進一步的實證醫學研究來確立。

關鍵詞：胰島素增敏劑 (Insulin sensitizer)

前言

在糖尿病分類上，1997 年美國糖尿病學會把非胰島素依賴型糖尿病稱為第 2 型

糖尿病。第 2 型糖尿病是最常見的代謝疾病。隨著肥胖人口增加，年齡老化，以及飲食西化，第 2 型糖尿病患者更是呈現世界性成長：估計到 2010 年第 2 型糖尿病患更會超過二億二千萬人¹。胰島功能不足致胰島素相對性缺乏和周邊組織之對胰島素抗性 (Insulin resistance) 是第 2 型糖尿病病態生理學上的特徵²。第 2 型糖尿病的藥物治療而言，全方位的藥物治療應包括使不足的胰島素增加、調和進食後高血糖以及使胰島素抗性均能獲得改善。傳統的磺胺尿素劑 (Sulfonylureas) 是屬於胰島素分泌劑 (Insulin secreting agents)，可以使胰小島分泌胰島素增加。第二類是雙胍類 (Biguanide)，Metformin 為此類藥物在台灣唯一的上市品項。雙胍類的藥理學作用似乎頗複雜，作用機制仍然不是十分清楚，目前認為主要作用在肝臟抑制葡萄糖的新生。調和進食後高血糖的藥物是第三類口服抗高血糖劑。這包括屬 α - 配糖酵素抑制劑 (α -glucosidase inhibitors) 的 Acarbose 與 Miglitol，其藥理學作用與機轉十分明確。另外像果膠之類的產品，也屬調和進食後高血糖的藥物，惟作用機制仍不是十分清楚。1997 年美國藥物食品管理局 (FDA) 核准的 troglitazone 是 thiazolidinediones 類中最先上市的一員。治療學上此類藥物被稱為「胰島素增敏劑」(insulin sensitizer)，屬第四類口服抗高血糖劑。Troglitazone 可說開啓第 2 型糖尿病藥物治療的新時代。儘管 troglitazone 去年三月因肝毒性而遭下市，同屬此 thiazolidinediones 類新族員的 rosiglitazone 與 pioglitazone 於 1999 年被 FDA 相繼核准。Thiazolidinediones 補上第 2 型糖尿病病態生理上的缺口，第 2 型糖尿病的藥物治療真正進入全方位治療的時代。

Thiazolidinediones 之作用機制

Thiazolidinediones 為最新一類的抗高血糖劑，屬胰島素增敏劑 (insulin sensitizers)。1982 年這類藥物中最早的一員 ciglitazone 被報告可降低胰島素抗性。目前已發現之族員尚有 troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone 與 englitazone 等，統稱「Glitazones」。此類藥物有相同的結構 -thiazolidine-2-4 dione，而各族員之支鏈各有不同，因而它們的藥理作用和副作用也有所差異³。Troglitazone 為第一個被 FDA 核准的 glitazone；針對它所進行的研究也最為廣泛。此類藥物其藥理學作用為提高 Insulin 的敏感性，降低胰島素抗性；但不會刺激 Insulin 的分泌。Glitazones 的作用機制主要是作用在細胞核內稱為 peroxisome, proliferator-activated receptor (PPAR) 的接受器⁴。

PPAR 的發現是 1990 年代以後的事情，歷史很短。目前 PPAR 正是探討中的熱門話題。親脂性的荷爾蒙如：類固醇、甲狀腺素、或是脂溶性的維生素 A 與維生素 D 等，都能通過細胞膜與細胞核內接受器的超級家族 (the nuclear receptors superfamily) 結合，而形成轉錄因素。這細胞核內接受器的超級大家族就是 PPAR。就目前所知，PPAR 至少有三種次型家族，分別為 PPAR- α ，PPAR- γ 與 PPAR- δ ⁵。PPAR 的作用十分繁複。目前所知，PPAR- α 可調節三酸甘油酯，與脂肪酸的 β -oxidation，fibrate 類藥物之降血脂作用，與脂蛋白基因調節

都密切相關 6。而另外有些報告則稱 PPAR- α 可能肝臟的腫瘤形成相關 7。PPAR- δ 以前也稱為 NUC-1 (nuclear hormone receptor-1) 或 FAAR (fatty acid-activated receptor)，它與脂肪的合成有關 8。有關 PPAR- δ 方面的研究比較少一些。PPAR- γ 主要功能是脂肪的合成和碳水化合物的代謝作用；其它 PPAR- γ 相關的功能，則包括：一、分化幹細胞而成脂肪組織的功能 9。二、改善多種癌細胞分化與生長，包括：促使人類大腸癌細胞停止生長 10，抑制 liposarcoma 11 與 breast cancer 12。三、調節被活化的 Macrophages 13。四、內皮細胞的 PPAR- γ 與 plasminogen 的活性相關，此與臨床上的肥胖及動脈硬化似有連帶關係 14,15。五、Indomethacine 或 ibuprofen 之類的 cyclooxygenase blockers 可充當 PPAR 之激動劑 (agonists)，抑制 cytokine 的產生，顯示 PPAR- γ 與身體發炎反應相關 16。總而言之，PPAR- γ 的發現帶動相關藥物的發展；這種以藥物影響到生物細胞內基因，修復其缺陷，是藥物治療學上全新發展出的領域。棘手的疾病如：糖尿病、高血脂症、心臟血管病、腫瘤、與感染發炎等的藥物治療或將有突破性進步。

Thiazolidinediones 主要是作用機制在所謂 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) 的接受器結合。PPAR- γ 是細胞核內 PPAR 的一種接受器；PPARs 含有一接合子結合區 (ligand-binding domain) 與一 DNA 結合區 (DNA-binding domain)。PPAR- γ 與另一核內接受器 retinoid acid X receptor (RXR) 結合成異質雙合體 (heterodimer) 的結構。與一般的核內接受器類似，它具有一個共同抑制蛋白 (corepressor protein)，使得接受器維持在不活化狀態 17。一旦接合子與 PPAR 接合，則誘發一構象變化 (conformational change)，而使得共同抑制蛋白被取代、或是導致共同活化物的結合，這種被接合子活化的接受器可以說是一個轉錄因素。經由與對應基因的特定的 DNA sequences 相作用。於是乎，活化或是抑制轉錄作用，而操控基因轉錄、調節基因的表現效果。儘管修護胰島素活性相關蛋白仍然未一一確認，一般相信這樣子的基因轉錄反應是多重且複雜的；各式各樣蛋白質終產物亦若飛瀑而下一般紛紛地製造出來，表現各式各樣功能 18。Thiazolidinediones 提供研究 PPAR- γ 的重要工具，它所影響的蛋白質有那些？生理功能為何？生理的接合子為何？均有待進一步研究。

Thiazolidinediones 之藥理作用

Thiazolidinediones 使細胞的葡萄糖運送器的合成增加，細胞處理葡萄糖的能力增加，而降低血中葡萄糖濃度。Thiazolidinediones 作用在胰島素主要的標的器官；即肝臟、骨骼肌與脂肪組織。在脂肪組織與骨骼肌存有豐富的 PPAR- γ 。因 thiazolidinediones 促進身體對胰島素的敏感性，使胰島素能夠有效地發揮其功用。在骨骼肌，刺激肌肉對葡萄糖的吸收而加強改善葡萄糖的利用。在肝臟降低葡萄糖的製造。因此 thiazolidinediones 是藉由 PPAR- γ 途徑，促成葡萄糖的運用，達到調節糖代謝的功能 19。

Troglitazone 被視為部分的 PPAR- γ 激動劑，而它所活化的基因群與其他 rosiglitazone、pioglitazone 所活化的基因群不完全相同 Rosiglitazone 是所有目前上市的 glitazones 中對 PPAR- γ 的親和力最強的一員；pioglitazone 居中，troglitazone 最差。這種與 PPAR- γ 親和力的大小也反應藥效的強弱。Rosiglitazone 雖然藥效最強，但在臨床試驗中，當三者給以建議的劑量時，其藥效都類似。根據臨床試用報告，在相當的治療劑量下，三者均可發揮比安慰劑組下降 HbA1c 達 1% 以上的療效 20-27。Glitazones 起始反應時間一般約為 4-12 週，若使用 12 週後，反應不理想，可考慮增加劑量。Troglitazone 的最大劑量為每日 600mg，rosiglitazone 最大劑量為每日 8mg，而 pioglitazone 最大劑量為每日 45mg。Glitazones 只有與胰島素或磺胺尿素劑類併用時，才會產生低血糖；若發生低血糖，可減少胰島素或磺胺尿素劑的劑量。

由於三個 glitazones 所活化的基因群不盡相同，除了血糖改善程度外，對心血管病其他危險因子之作用，例如：血脂改變、血壓下降、體重增加、凝血因子與血管內皮細胞功能等，各藥物也可能略有不同。

Glitazones 對心血管病其他危險因子之影響 Glitazones 治療第 2 型糖尿病患幾週後，不僅血糖得以降低，血脂肪也會改變。血中游離脂肪酸下降、高密度脂蛋白膽固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）增加、與低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）增加是三個 glitazones 共同的特點。Troglitazone 或 Pioglitazone 治療則使血中三酸甘油酯下降，但是 rosiglitazone 治療對血中三酸甘油酯影響較小。個別報告之變化數值隨 glitazones 之給予劑量、對照組使用安慰劑或磺胺尿素劑、與治療前之基礎值之不同會有些差距。就 troglitazone 而言：血中游離脂肪酸約可下降 17-42%，三酸甘油酯約可下降 13-26%，高密度脂蛋白膽固醇約增加 8-22%，低密度脂蛋白膽固醇約增加 5-15% 20-24。就 Rosiglitazone 而言，血中游離脂肪酸約下降 7.8-21.5%，高密度脂蛋白膽固醇約增加 11.4-18.5%，低密度脂蛋白膽固醇約增加 11.9-18.6% 25。而 pioglitazone 方面，血中游離脂肪酸約下降 20.9%，三酸甘油酯約下降 9-9.6%，高密度脂蛋白膽固醇約增加 12.2%-19.1%，低密度脂蛋白膽固醇約增加 5.2%-7.2% 26,27。

低密度脂蛋白膽固醇的增加是較令人擔心的。所幸 troglitazone 的研究顯示血中低密度脂蛋白膽固醇的增加是來自於 LDL1 亞型增加。LDL1 亞型是 LDL 顆粒中較大而漂浮的低密度脂蛋白顆粒（large buoyant LDL）。另外小而密的 LDL（small dense LDL）屬 LDL3 亞型。小而密的 LDL3 易陷入動脈管壁造成硬化的區域。Troglitazone 治療後減少了小而密 LDL 3 的數量，而增加大而浮的 LDL1 數量。這種改變將減少病人動脈硬化的危險性 28。

Glitazones 治療也有降血壓的效果：第 2 型糖尿病患接受 troglitazone 治療 48

週後，舒張壓約下降 6.5mmHg 29；Rosiglitazone 治療 52 週後，舒張壓約下降 3mmHg 30；Pioglitazone 在動物實驗中，無論在體內或體外在 Sprague-Dawley 鼠的收縮壓或舒張壓皆下降 31。這些效果或導因於週邊胰島素抗性降低，繼而使內皮細胞功能改善，或藥物本身對內皮細胞功能有改善作用，甚至心臟功能竟也獲得改善 29。

Glitazones 在臨床的研究均會增加病人體重。以電腦斷層的影像學研究顯示身體脂肪組織分佈也會受到影響。Glitazones 治療使得內臟脂肪組織量減少，而週邊脂肪組織增加 32,33。

第 2 型糖尿病因胰島素抗性在胞漿素原 (plasminogen) 和血栓 (thrombosis) 間的不平衡而會增加血液凝結的傾向。第一型胞漿素原活化體抑制劑 (plasminogen activator inhibitor type 1, 簡稱 PAI-1) 是一種內生性蛋白質可以抑制組織胞漿素原活化體 (tissue-type plasminogen activator) 的活性，糖尿病患或肥胖的人其 PAI-1 的濃度會升高；Troglitazone 治療會使第 2 型糖尿病患 PAI-1 的濃度下降 34；在體外實驗顯示 troglitazone 與 pioglitazone 均會抑制血管平滑肌細胞分泌 PAI-1，改善因胰島素抗性所產生之內皮細胞功能異常的狀況 35。

Troglitazone 和 pioglitazone 可抑制動脈血管內層細胞增生 (intimal hyperplasia)；以上三種 Glitazones，皆可抑制血管平滑肌細胞增生和移行——此為動脈硬化過程之最重要的因素，並顯示能使血管再活化及增加血流，故知其有改善血管內皮的功能 29,35。

Troglitazone (Rezulin) 之下市 Troglitazone 曾經因肝毒性在 1997 年後期廠商自動從英國市場撤出。而 Rezulin (Troglitazone 在北美使用的商品名) 自 1997 年 3 月在美國上市以來，也被發現很少數的病人產生嚴重的肝毒性。據估計這種藥物不良反應大約 40000 人到 50000 人中會有一人發生，病人或因而死亡或需作肝臟移植。雖然有廣大患者受惠，但是至少也造成了 36 起肝臟衰竭病例，其中有 28 患者因此而死亡。儘管如此，FDA 每年評估也多以功大於過，而以修訂加強肝功能監測的規定，以達到避免副作用或死亡病例的發生。根據最後修正 (1999) 公告的藥品說明書，主治醫師在開立處方之後，必須對患者進行每月一次的肝功能測試，以達到監測患者之目的。在患者服藥滿一年之後，肝功能測試則可改成每三個月進行一次。

1999 年 rosiglitazone (Avandia) 與 pioglitazone (Actos) 兩種新的 glitazones 相繼在美上市，FDA 在嚴格地監控 Rezulin 與 Avandia、Actos 的上市後經驗；終於在 2000 年 3 月 22 日正式宣布 troglitazone (Rezulin) 撤離美國市場。其理由是目前 FDA 所核准上市的 Glitazones 中，rosiglitazone 與 pioglitazone

均能有 troglitazone 的藥效，但肝毒性卻顯然較小得多。Troglitazone 的地位終為 rosiglitazone 與 pioglitazone 兩個新的族員所取代。

Glitazones 肝毒性的作用機轉可能是個人的體質差異，基於個體代謝的缺陷或酵素的缺乏，而產生不正常的反應。大多數肝毒性的案例報告是屬於肝細胞的傷害；只有兩個病例屬於肝細胞、肝鬱滯混合型肝細胞的傷害 36,37。在一個案例報告中，病人的 eosinophils 達 9.6%，據此推測 troglitazone 的肝毒性可能是一種過敏反應 38。

後起之秀：Rosiglitazone (Avandia) 與 Pioglitazone (Actos)

Rosiglitazone 與 pioglitazone 均為 FDA 所核准的治療第 2 型糖尿病藥物。它們可作為單一療法亦可作為合併療法。由先前 troglitazone 的肝毒性事件可知，肝毒性的問題是 glitazones 最被關注的焦點。Rosiglitazone 目前並無肝毒性的報告，在一有關老鼠肝細胞的研究，troglitazone 在血中濃度 $20 \mu\text{mol/L}$ 便對肝細胞產生毒性。但 rosiglitazone 在血中濃度達 $100 \mu\text{mol/L}$ 以上，並無肝細胞毒性。雖然先前有兩個疑似 rosiglitazone 所引發肝毒性的案例 39,40。唯個案疑點頗多 41,42，案例數又少，故有待多方面進一步評估，方得以論斷。至 1999 年 11 月 4598 例 rosiglitazone 之臨床觀察，發生血清 ALT 超出正常上限之 3 倍以上的機率大約是 0.2%；而相對於安慰劑的 0.2% 與用磺胺尿素劑或 metformin 的 0.5% 而言，顯然 rosiglitazone 的肝毒性問題是較使人放心的 25。Pioglitazone 也並未發現如 troglitazone 引發的肝毒性狀況。Pioglitazone 在安慰劑對照之臨床研究，則顯示發生 ALT 超出正常上限之 3 倍以上的機會在 pioglitazone 治療組有 4/1,526 (0.26%) 相對於安慰劑組的 2/793 (0.25%)。在全美國境內之臨床試用，pioglitazone 則有 11/2,561 (0.43%) 的機會發生 ALT 超出正常上限之 3 倍以上。少於 0.12% 的 pioglitazone 治療患者因肝功能異常而退出臨床試用 27。

然而 troglitazone 的肝毒性前車之鑑，FDA 仍要求用藥指引需註明：初次使用 rosiglitazone 或 pioglitazone 前，須先確認病人血清 ALT 沒有超出正常上限之 2.5 倍。治療期間第一年內每兩個月需監測肝功能一次，此後仍需定期監測肝功能。若 ALT 超出正常上限之 3 倍以上或有黃疸、肝毒性等症狀出現，則須立即停藥。

在臨床試驗研究上，rosiglitazone 與對照組相較，它可平均降低血糖達 76mg/dl，並能維持血糖控制達 12 個月；倘若病患每日服用 8mg Rosiglitazone 則可平均降低 HbA1c 達 1.5% 25。Rosiglitazone 是 thiazolidinediones 成員內藥效最強之一個。每日 8mg 的 rosiglitazone 效果便與 troglitazone 每日 600mg 相當；研究數據顯示 rosiglitazone 與另一降血糖藥 metformin 併用更能增加降血糖效果

25,43；對於性別差異；女性效果又比男性明顯，真正的原因尚未明瞭，可能與女人脂肪組織較多有關係 25。

Glitazones 類藥品主要由肝臟代謝，rosiglitazone 主要代謝途徑是經由 cytochrome P450 2C8，少數經由 CYP2C9 44；若與 troglitazone 比較，在臨床所使用相關的濃度，它並不會誘導 CYP3A4 的代謝。也不會抑制任何 cytochrome P450 的酵素代謝。所以不會和 nifedipine、口服避孕藥、metformin、digoxin、ranitidine、或 acarbose 等常用藥品發生藥物交互作用。Pioglitazone 主要由肝臟代謝，與它相關的 cytochrome p450 的 isoforms 是 CYP2C8 和 CYP3A4，肝臟外代謝與其相關的 isoform 是 CYP1A127。

Rosiglitazone 大部分經由腎臟排泄：64%從尿液，23% 由糞便排除。Rosiglitazone 藥物清除半衰期約 4 小時。而 pioglitazone 從尿液排泄約有 15%-30%，其他大約 70%-85% 應由膽道和糞便排除。Pioglitazone 藥物清除半衰期約 3-7 小時。Rosiglitazone 與 pioglitazone 在腎臟功能差、或年紀老的患者都不必作劑量調整 25,27。

藥物的副作用中最常被提及是水腫和貧血，其他有上呼吸道感染、頭痛、和肌肉疼痛。水腫發生機率在並用胰島素的案例較常見；一般單獨治療在 rosiglitazone 水腫發生機率大約 4.8% (安慰劑組約 1.3%)，而 Pioglitazone 大約 4.8% (安慰劑組約 1.2%)。Glitazones 治療雖可能碰到血色素 (Hemoglobin) 及血比容 (Hematocrit) 下降的情形，但都不至於嚴重到需要停藥的程度 25,27。二項變化皆因為此藥物使血漿量增加所致。Rosiglitazone 治療 4 週到 8 週，血色素下降不大於 1g/dl，而血比容的下降不會大於 3.3% 25。Pioglitazone 治療 4 週到 12 週，血比容大約下降 2-4% 27。與 Glitazones 其他成員相較，rosiglitazone 的報告體重增加較多。Pioglitazone 則有偶爾短暫 creatinine phosphokinase (CPK) 增加的狀況，臨床意義尚未清楚。

臨床使用時應注意事項：一、鬱血性心臟衰竭患者宜避免使用。二、血色素及血比容下降，原有貧血患者需加注意。三、合併胰島素或其他降血糖藥可能會導致低血糖。一般 glitazones 用於單一療法不會引起低血糖，但與磺胺尿素劑類併用或與胰島素併用，則可能發生低血糖症。四、停經前因胰島素抗性而致不孕的婦女，在治療時期要小心可能會因再排卵而懷孕。五、pioglitazone 併用避孕藥可能會使避孕藥效果降低，必得採取其他避孕方法。Rosiglitazone 與 pioglitazone 懷孕分級均為 c 級 25,27。

Glitazones 療法之臨床地位由第 2 型糖尿病的發展過程來看，胰島素抗性先行於糖尿病發作之前。學理上，glitazones 甚至可用於預防性的介入。美國 NIH 曾經

執行以 troglitazone 用於預防性的介入研究，稱為 Diabetes Prevention Program 的計劃，可惜這部分的研究因 troglitazone 之肝毒性發生而中止。

英國糖尿病前瞻性研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 顯示第 2 型糖尿病患者，強化血糖控制可以減少糖尿病併發症的發生 45。然而，若單以飲食控制，九年後只有 9% 的病患達到 UKPDS 所訂糖化血色素 HbA1c<7% 的標準。但若僅用單種藥物治療，如胰島素或磺胺尿素劑，九年後約分別只有 28%與 24%的患者能達到這個標準。然而隨著患病時間拉長，未能理想控制病例持續增加。終將無論何種單一藥物治療，皆難以有效控制糖尿病 46。英國糖尿病前瞻性研究報告奠定藥物治療在第 2 型糖尿病治療的重要地位。後續的報告則顯示合併療法，如：胰島素或是刺激胰島素分泌的藥物，再加上增強胰島素作用的藥物，則可進一步改善血糖控制。UKPDS 也報告原本使用胰島素、磺胺尿素劑或 metformin 作單一藥物治療，加上 acarbose 可以長期持續地改善 HbA1c 0.5%。當單一藥物無法讓患者血糖獲得理想的控制時，用多種藥物治療是必經的途徑 47。Glitazones 單一藥物治療是被確定的。與他類抗高血糖藥間的並用，也沒有重要的藥物間交互引起之不良反應。倒是適當地並用，可互取所長；進而改善血糖控制 48,49。

對併有高血壓、高血脂症的第 2 型糖尿病患而言，胰島素抗性是諸多問題共同的病態生理特徵。Glitazones 對這些患者，或許是較為首選藥物。儘管臨床經驗顯示 glitazones 治療兼可改善病人血壓、血脂、與其他心血管病因子等。然而 glitazones 類藥物是否比其他藥物更能兼改善第 2 型糖尿病患之大血管病變與微細血管病變之罹患率與死亡率，則有待進一步的實證醫學研究來確立。

結論

胰島素增敏劑 glitazones 可提高胰島素的敏感性，降低胰島素抗性。合併療法的使用，更提供第 2 型糖尿病患全方位治療，減少續發性失效的發生；並進而減少併發症的產生，提供長期的治療效益。至於 glitazones 治療對第 2 型糖尿病患者是否可帶來降低血糖效益以外的收穫，仍需要更多、更長期的實證醫學來加以確認。

參考文獻

- 1.Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic di-sease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? J Intern Med 2000;247:301-10.
- 2.Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
- 3.Henry PR. Thiazolidinediones. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:553-73
- 4.Issemar I, Green S. Activation of a member of the hormone receptor superfamily by

- peroxisome proliferators. *Nature* 1991;347:645.
5. Nuclear receptor nomenclature committee 1999. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999;97:161-3. [letter]
 6. Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995;270:13470-5.
 7. Galli A, Stewart M, Dorris R, et al. High-level expression of RXR α and the presence of endogenous ligands contribute to expression of a peroxisome proliferator-activated receptor-responsive gene in hepatoma cells. *Arch Biochem Biophys* 1998;354:288-94.
 8. Amri EZ, Bonino F, Aihaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 1995;270: 2367-71.
 9. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999;4:611-7.
 10. Brockman JA, Gupta RA, Dubois RN. Activation of PPAR γ leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 1998;115:1049-55.
 11. Demetri GD, Fletcher CDM, Mueller E, et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3951-6.
 12. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR γ . *Mol Cell* 1998;1:465-70.
 13. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79-82.
 14. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
 15. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1818-20.
 16. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-6.
 17. Horlein AJ, Naar AM, Heinzl T, et al. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature* 1995;337:397-404.
 18. Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Johnson EF. Novel sequence determinants in

- peroxisome proliferator signaling. *J Biol Chem* 1995;270:16114-21.
19. Ciaradi TP, Gilmore A, Olefsky JMM, et al. In vitro studies on the action of CS-045, a new antidiabetic agent. *Metabolism* 1990;39:1056-62.
 20. Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, et al. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3169-76.
 21. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, et al. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1462-9.
 22. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, et al. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:861-6.
 23. Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, et al. Troglitazone used in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1455-61.
 24. Fonseca V, Foyt HL, Shen K, Whitcomb RW. Long-term effects of troglitazone open-label extension studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:354-9.
 25. Package insert of rosiglitazone. SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, Apr 2000.
 26. Mahankali A, Miyazaki Y, Matsuda M, Cusi K, Mandarino L, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on glucose tolerance and insulin sensitivity in diet-controlled type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A116.
 27. Prescribing information of pioglitazone, Takeda America Research and Development Center, Inc., 5012100 Revised : July 1999.
 28. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AFH. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998;21:796-9.
 29. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 1997;46:433-9 .
 30. Bakris GL, Dole JF, Porter LE, Huang C, Freed MI. Rosiglitazone improves blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000;49:A96 (abstract).
 31. Dubey RK, Zhang HY, Reddy SR, Boegehold MA, Kotchen TA. Pioglitazone attenuates hypertension and inhibits growth of renal arteriolar smooth muscle in rats. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 2):R726-32.
 32. Akazawa S, Sun F, Ito M, et al. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1067-71.
 33. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A299.

34. Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, et al. Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1998;12:181-6.
35. Kato K, Satoh H, Endo Y, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: A possible role for PPARgamma in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258:431-5.
36. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone [Letter] *N Engl J Med*. 1998;338:916-7.
37. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998;129:36-8.
38. Shibuya A, Watanabe M, Fujita Y, et al. An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis. *Diabetes Care* 1998;21: 2140-3.
39. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, et al. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000;132:121-4.
40. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118-21.
41. Editor's Note. Correction: liver injury and rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;133:237.
42. Isley WL, Oki JC. Rosiglitazone and liver failure. *Ann Intern Med* 2000;133:393-4.
43. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
44. Baldwin SJ, Clarke SE, Chenery RJ. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:424-32.
45. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
46. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
47. Holman RR, Cull CA, Turner RC, et al. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999; 22:960-4.
48. Allen A, Carr A, Fowles S, Jorkasky DK, Freed MI. Rosiglitazone does not alter

the pharmacokinetics of metformin. J Clin Pharmacol 2000;40:1280-5.

49. Wolffenbittel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. Diabet Med 2000;17:40-7.

Insulin Sensitizer — Thiazolidinediones

Shu-Hwa Hsiao, Eugene Hsin Yu*, and Ta-Jen Wu*

***Department of Pharmacy and Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital**

Thiazolidinediones are a new class of oral antidiabetic agents (also called as glitazones) that acts primarily by decreasing insulin resistance in peripheral tissues in patients with type 2 diabetes mellitus. Unlike sulphonylureas, glitazones are not insulin secretagogues. Glitazones act as agonist for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) receptors, which are abundant in tissues such as adipose tissue, skeletal muscle, and li-ver. Activation of PPAR γ nuclear receptors modulates the transcription of lots of insulin responsive genes involved in the control of glucose and lipid metabolism. Pharmacological studies indicate that glitazones improve sensitivity to insulin in muscle and adipose tissue and inhibits hepatic gluconeogenesis. All glitazones treated groups experienced improved glycaemic control (decreased fasting blood glucose and HbA1c levels) compared with placebo. The treatments were also associated with slight decreases in circulating insulin levels, suggesting an improvement in insulin sensitivity. Compared with placebo, the glitazones-treated groups experienced reductions in free fatty acids. The first marketed glitazone, troglitazone, was withdrawn last year due to hepatotoxicity and death secondary to hepatic failure. Rosiglitazone and pioglitazone, which are new and more potent members of glitazones, seem safe from the currently available data. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 54-61)